

## 委員からの質問に対する各社からの回答

## ○不活化技術に関するヒアリング概要

(参考)

社名	マコファルマ社 株式会社アムコ メチレンブルー	BCT Japan株式会社 (旧 ガンプロ株式会社) リポフラビン	バイオワン株式会社 シーラス社 アモトサレン (S-59)	シーラス社
①不活化法の種類				
②化合物添加	要	要	要	要
③光照射	要	要	要	不要
④薬剤除去工程	要	不要	要	不要
⑤適応製剤	FFP(実用化済み)	PC (2007年実用化済み) FFP (2008年7-9月予定)	PC(実用化済み) FFP(実用化済み)	RBC (2008年5月時点で第 I 相試験まで終了)
⑥不活化効果	<b>ウイルス:</b> 可 (HIV-1, WNV, BVDV, Influenza, Duck HBV, 等) <b>細菌:</b> 不可	<b>ウイルス:</b> HIV, active 5.9, latent 4.5, HCV model V. 3.2, HBV 2.0-3.0, WNV 5.2, Human B19 model v. > 5.0 <b>細菌:</b> S. aureus 3.6-4.8, S. epidermidis 4.2, E. coli > 4.4, B. cereus 1.9-2.7, P. aeruginosa 4.5 <b>Parasites:</b> 測定限界値まで (>3 to >6) 生体外検定法 (TCID 50) による。単位: HBV 除き ログ/ml, HBV は gEq/ml	<b>ウイルス:</b> HIV-1 > 6.2, HBV > 5.5, HCV > 4.5, WNV > 5.5, SARS HCoV > 5.8 Parvovirus B19 3.5->5.0, HTLV, CMV 等可 (単位 ログ/ml) <b>細菌:</b> S. epidermidis > 6.6, S. aureus > 6.6, E. coli > 6.4, S. pyogenes > 6.8, B. cereus > 5.5, P. aeruginosa 4.5 等, <b>白血球</b> > 5.3, <b>原虫</b> 等 T. cruzi > 5.3	<b>ウイルス:</b> HIV、ウシのウイルス性下痢ウイルス、アデノウイルス、水泡性口内炎 <b>細菌:</b> 黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、エルシニア・エンテロコリチカ、セラチア・マルセセンス、大腸菌
⑦製剤への影響				
1) 容量変化	処理する血漿製剤から約15ml減少(キット内及びキットに含まれるフィルター2個に残留するポリウムとして)	血小板製剤250mLに対し35mL(500μM)のリポフラビン溶液を加える。従って35mLの容量増加となる。	<b>血小板:</b> 血漿65%を保存液インターソールで置換した血小板溶液約300mLにS-59溶液15mLを加えるが、処理ロス約7%があるので約5mL減少する。 <b>血漿:</b> 血漿(385-635mL)にS-59溶液15mLを加えるが、処理ロス約7%あるので約20mL減少する。	
2) 凝固因子活性低下	Fibrinogen=-14.3%/ FII=-3.4%/ FV=-21.4%/ FVII=-4.2%/FVIII=-15.4%/ FIX=-7.4%/FX=-13.3%/ FXI=-16.2%/ FXII=-11.8%/FXIII=-2.8%/vWF=-0.7%	血小板の凝固機能: 5日保存でp-selectinは通常の輸血時同程度程度の若干の上昇(17.9±7.0→57.8±14.8)。GP1bα、GP11b-11a、GpIV、vWF等処理前と比較して機能性異常なし。FFP: 52週保存で凝固因子VIIIc活性0.8±0.1IU/mL、Fibrinogen活性。69週保存211±33.5mg/dl等すべて欧州ガイドラインを満たす。(資料MirasoPRTシステム参照)	<b>血漿:</b> Fibrinogen=-21%/ FII=-11%/ FV=-5%/ FVII=-18%/FVIII=-23%/ FIX=-11%/FX=-11%/ FXI=-10%/ <b>血小板:</b> In vitro: 5日保存 pH 6.8(6.94), HSR 58.8%(58.5), Pセレクトリン 51.7%(31.0), pO2 24.2mmHg(29.9), 乳酸 11.3mM(10.5) <b>In vivo:</b> 輸血後のウサギ耳出血時間 259秒(274) ( )内は未処理	<b>血</b>
3) 血小板回収率		98%程度(この処理により約2%の血小板回収率低下が想定される。	92-93%(容量減少分を含む)	(赤血球) 24時間回収率 > 75%
⑧安全性について	すでに臨床で広く使用されており、メチレンブルー処理された血漿製剤輸血の臨床例は累計400万件以上に上るが副作用報告は無い。現在同社製品は年間30万例以上の臨床使用が続けられている。	リポフラビンは生体物質(ビタミンB2)で、FDAにより食品着色用に安全物質(GRAS)として認知されている。輸血用血液に新たな化学合成物質が加えられることはなく、広範な生体内外の毒性試験で毒性および変異性がないことは実証されている。	ICHガイドラインに沿って全ての毒性試験を実施し安全性はEU, FDAより認められている。一般毒性は臨床量の100倍、遺伝毒性は1万倍の量で安全である。臨床試験、10万例以上の臨床使用で問題は報告されていない。	安全性の実証: 発がん性 遺伝毒性 安全性薬理試験 生殖毒性 操作安全性

## 委員からの質問に対する各社からの回答

- 平成20年4月8日開催 血液事業部会運営委員会・安全技術調査会 合同委員会  
質問事項等まとめ……………2
  - ・ マコファルマ社回答……………5
  - ・ BCT Japan 株式会社回答……………6  
((4)の質問について、4月8日合同委員会後の追加説明あり)
  - ・ バイオワン株式会社回答……………16
  
- 平成20年4月8日開催 血液事業部会運営委員会・安全技術調査会 合同委員会後  
追加質問事項1(バイオワン社のみ)……………27
  - ・ バイオワン株式会社回答……………28
  
- 平成20年4月8日開催 血液事業部会運営委員会・安全技術調査会 合同委員会後  
追加質問事項2……………31
  - ・ マコファルマ社回答……………32
    - ・ (参考)マコファルマ社回答(英語)……………34
  - ・ BCT Japan 株式会社回答……………37
    - ・ (参考)BCT Japan 株式会社回答(英語)、参考資料(文献2報)……………40
  - ・ バイオワン株式会社回答……………57

# 平成20年4月8日開催 血液事業部会運営委員会・安全技術調

## 査会合同委員会 質問事項等まとめ

### 1. 質問事項及び議論に必要なデータ等(全ての技術に対する質問)

#### ○不活化剤の体内動態、安全性について

- (1) 不活化剤の代謝(薬剤の排泄経路)。反復投与した場合の排泄、分解、蓄積の詳細。腎臓あるいは肝障害患者の場合の配慮。代謝(排泄完了)に要する時間。
- (2) 不活化剤の体内分布、特にレンズ等への蓄積など。不活化処理血液製剤を大量に使った場合の安全性は。
- (3) 不活化剤を除去した後、一定濃度以下であれば安全という科学的根拠は。
- (4) 他の薬剤との反応と、その問題点。
- (5) (薬剤としての)不活化剤の用法、用量、使用上の注意など(取り扱い説明書)
- (6) reduction ratio が主で、安全性試験の情報がない。

#### ○不活化効果について

- (7) 不活化効果(log をどの様にして求めたのか:使用したモデルウイルス・培養細胞など)
- (8) (3剤)不活化強度の比較。
- (9) 不活化効果の評価法の妥当性(モデルウイルスのデータのみでよいか)。
- (10) 不活化の対象病原体。ウイルス(HBV、HCV、HIV、その他未知のウイルスも含む?細菌?原虫?)
- (11) 不活化法の導入で、現在の輸血用血液製剤の感染リスクのそれぞれがどれだけ減少できると考えられるか?(それぞれの病原体に対する推定値とその根拠)また、外国の導入例において、どのような輸血後感染リスクがどれだけ減少したかを比較検証(あるいは推測)できるデータがあればその提示もお願いしたい。

#### ○不活化剤除去について

- (12) (除去後の)不活化剤の製剤中の残存率は。不活化剤を添加した後の回収をどのように計算しているのか。
- (13) (除去に伴う)製剤自体の減損率
- (14) (除去に伴う)製剤の生物活性の低下率

#### ○その他(日本、海外の状況等)

- (15) 国内、国外における治験研究の現状は。

- (16) 海外で治験(トライアル)ではなく、正式に導入している実績はどれほどか。
- (17) 危機管理体制確保の一環としての基礎的研究(治験研究)チーム設定の可能性は。
- (18) 不活化技術により現在の感染症検査のうち、何を省略できるのか。できないとしたら現在のわが国のような感染症検査が行われている国では屋上屋を架すこととならないか。また、海外で省略できている項目はあるのか。
- (19) コストベネフィットの問題だけでなく、日本では放射線照射をしているが、不活化との相乗で製剤が使い物にならないのではないか？その治験を行えるのか。HLAの近い日本人で輸血後GVHD予防のために照射をやめられるか。
- (20) 薬物添加以外の方法による不活化法の検討は。γ線照射による細菌滅菌の現状は。

## 2. 質問事項及び議論に必要なデータ等(各技術に対する質問)

### 1. MB

- 1) 処理後 C5a が 3 倍に増加している。これは処理によって補体が活性化した結果であり、血管透過性の亢進などアレルギー反応が増加する可能性がある。また、大量に投与することがあるので、投与可能な血漿量の検討はされているのか？
- 2) MB と結合する血漿タンパクはないのか？もし、血漿タンパクのなかで結合する因子があった場合、体内での沈着部位は確認されているのでしょうか？例えば、皮膚などにMBと結合したタンパクが存在した場合、日光によって再度、1重項酸素が産生され、組織が破壊される可能性はないのか？
- 3) MBと結合した血漿タンパクが処理によって発生する1重項酸素のために構造等が変化してネオアンチゲンとなって、血漿タンパクに対する自己抗体が産生されないのか？特に、自己免疫疾患やアトピーの患者に投与する場合は自己抗体が作られやすくなる可能性はないのか？
- 4) 導入した地域・国で導入後感染症が減少したとのデータがあれば提示していただきたい。また、導入後に感染症が発生した症例があれば、その理由(例えば、処理能力以上にウイルス量が多かった等)も示していただきたい。
- 5) 今までの投与実績と報告された重篤な副作用例があれば示していただきたい。

### 2 アモトサレン

- 6) 各種毒性試験の具体的な記載がなく、例えば、単回投与での毒性なし、といっても何頭使用して、どういう毒性を検討したのか全く不明。他の毒性試験も同様である。具体的な記載と、毒性の専門家の意見を聞きたい。
- 7) 不活化処理後のアモトサレン除去によっても 2mg のアモトサレンが血漿と結合して残存する。血漿タンパクと結合したアモトサレンはどのように代謝されるのか？

また、体内に結合したまま沈着する可能性を検討したことがあるか？例えば、皮膚などにMBと結合したタンパクが存在した場合、日光によって組織が破壊される可能性はないのか？

- 8) アモトサレンと血漿タンパクが結合して構造等が変化してネオアンチゲンとならないか？そのため、血漿タンパクに対する自己抗体が産生されないのか？特に、自己免疫疾患やアトピーの患者に投与する場合は自己抗体が作られやすくなる可能性はないのか？反復投与後の副作用として自己抗体産生の症例はないのか？
- 9) 導入した地域・国で導入後感染症が減少したとのデータがあれば提示していただきたい。また、導入後に感染症が発生した症例があれば、その理由（例えば、処理能力以上にウイルス量が多かった等）も示していただきたい。
- 10) 今までの投与実績と報告された重篤な副作用例があれば示していただきたい。
- 11) 血小板において2mgのアモトサレンが血漿と結合して残存するが、新鮮凍結血漿ではさらに多くのアモトサレンが血漿に結合して残存する可能性がある。血漿のデータがないので用意していただきたい。

### 3. リボフラビン

- 12) 結合する血漿タンパクはないのか？もし、血漿タンパクのなかで結合する因子があった場合、体内での沈着部位は確認されているのか。例えば、皮膚・眼球などに結合したタンパクが存在した場合、日光によって再度、活性化され組織が破壊される可能性はないのか？
- 13) 導入した地域・国で導入後感染症が減少したとのデータがあれば提示していただきたい。また、導入後に感染症が発生した症例があれば、その理由（例えば、処理能力以上にウイルス量が多かった等）も示していただきたい。
- 14) 今までの投与実績と報告された重篤な副作用例があれば示していただきたい。

### 3. 主な意見

- (1) 議論の時間が『時間切れ』になることは好ましくなく、時間を十分確保して行うべき。
- (2) 毒性学の専門家の意見を聞きたい。テルモ等、機器の滅菌を行っている人達は、病原性因子の不活化について（ $\gamma$ 線照射など）むしろ医学関係者よりも詳しい。いずれ不活化の毒性の検討が必要。
- (3) 導入にあたっては、日赤などで不活化をきちんと評価する体制が必要。
- (4) 危機管理体制として不活化技術を利用するというのが現在の最も有効な利用対象ではないか。

## マコファルマ社回答

回答は非公開。

# BCT Japan 株式会社回答

平成20年4月8日開催 血液事業部会運営委員会・安全技術調査会合同委員会  
不活化技術を有する事業者に対する質問事項等まとめ(配布用)

## 1. 質問事項及び議論に必要なデータ等(全ての技術に対する質問)

### ○不活化剤の体内動態、安全性について

Mirasol PRT 製品の安全性および毒性プロファイルに関する詳細は、“MIRASOL Monograph”, 第三章「MIRASOL 処置の安全性プロファイル」にその大半が記載されている。

- (1) 不活化剤の代謝(薬剤の排泄経路)。反復投与した場合の排泄、分解、蓄積の詳細。腎臓あるいは肝障害患者の場合の配慮。代謝(排泄完了)に要する時間。

Mirasol PRT System は、軽質の合成リボフラビン(ビタミン B2)を使用して、ドナーから採取した血小板内の病原体数を低減させる。リボフラビンを濃縮血小板に補助的な方法で使用し、混入病原体数を減らすことで、リボフラビンそのものの効果が人体外で発揮される。なお、リボフラビンには人体への代謝的もしくは生物学的作用が皆無のため、本システムにおいてリボフラビンが医薬品として作用することはない。

リボフラビンの薬物動態調査では、血漿からのリボフラビンの除去は主として尿中排泄によって行われるが、これによるリボフラビンの半減時間はおよそ 9.9 時間であると報告されている。また、病因や治療方法がさまざまに異なる肝硬変患者間の追加調査では、リボフラビンの代謝回転数になんら変動は見られなかった。一方、光分解リボフラビンの消失半減観測時間は、対人体の約 3.8 倍の Mirasol 処置血漿を投与したラットの実験において、約 55 時間であると判定された。

亜慢性毒性試験は、対人体と同量の Mirasol 処置血漿を週 6 日、13 週間投与したビーグル犬を用いて行われ、その結果、被験犬のいずれにも被験物質毒性が認められなかった。実験群と対照群からそれぞれ採取した肝臓を顕微鏡で観察したところ、後者群の肝臓にやや強めの炎症が認められ、それ以外に特筆すべき点は何もなかった。

(2) 不活化剤の体内分布、特にレンズ等への蓄積など。不活化処理血液製剤を大量に使った場合の安全性は。

リボフラビンの LD<sub>50</sub> (50%致死量) を判定するための調査がいくつか実施済みで、これらは“Reddy ら”に要約されている。LD<sub>50</sub> は、一部の調査で判定できたが、その他においては、最大 10,000vmg/kg と、相当量のリボフラビンを投与しても判定が不可能であった。Mirasol 処置血小板／血漿 (輸液単位) の曝露レベル値 0.077mg/kg をマウスの静脈リボフラビンの LD<sub>50</sub> 報告値 50 – 100 mg/kg と比較した場合、少なくとも 649 (50/0,077) という安全係数が得られる。現時点では、リボフラビンの最大無有害性影響量は明らかではないが、かといって、MIRASOL 処置血液成分の輸血におけるリボフラビンおよびその光分解生成物への曝露レベルが有毒に作用する、との予見にはつながらない。

対 MIRASOL 処置血液成分曝露を最大可能レベルで繰り返し行ったが、主な生理機能になんら悪影響はなく、また標的臓器の毒性も検出されなかった。

Navigant による亜慢性毒性生体試験では、ビーグル犬に Mirasol 処置血漿を週 6 日 13 週間連続して投与したわけだが、検眼テストにおいても何ら異常は認められなかった。

(3) 不活化剤を除去した後、一定濃度以下であれば安全という科学的根拠は。

リボフラビンおよびその光分解生成物は、いずれも人体内で自然発生するものであり、除去する必要はない。

(4) 他の薬剤との反応と、その問題点。

テトラサイクリンとトリメトプリム・スルファメトキサゾール配合剤 (抗生物質) : リボフラビンはこれらの吸収／効果を阻害するため、同時摂取してはならない。

クロロキンおよびメフロキン : リボフラビンは、これら抗マラリア医薬治療剤の効果を低減する可能性がある。

(4 月 8 日合同委員会における質問に対する追加説明)  
Updated response to Question (4) from initial Q&A document:



(4)他の薬剤との相互作用とその問題について

Mirasol PRT 処理の使用に関連して、懸念を惹起するような薬物相互作用が一切ないと結論づける in-vivo の最終報告はありません。

当初、厚生労働省に提供させていただいた Tetracycline(テトラサイクリン)及びトリメトプリム・スルファメトキサゾール配合剤 (Trimethoprim - sulfamethoxazole)とリボフラビン(Riboflavin)の相互作用の可能性に関する情報は、主に in-vitro 研究文献報告にもとづくものでした。それらの研究ではリボフラビン溶液が若干の潜在的影響を示唆するものでした。

とりわけ Mirasol アプリケーションに特有なこの件に関する詳細報告は、弊社とは一切関係のない毒性研究の専門家により現在準備されており、ご請求によりいつでも入手可能となります。

(5) (薬剤としての)不活化剤の用法、用量、使用上の注意など(取り扱い説明書)

リボフラビン (ビタミン B2)は13種の必須ビタミンのひとつで、栄養補助食品として幅広く用いられ、この認可着色剤は薬物とはみなされない。リボフラビンは、「欧州委員会科学評議会」でも認められており、またアメリカの「食品医薬品局」では、“一般に安全と認められる食品”に分類されている。リボフラビンの推奨日常摂取量は、平均的成人男子で最大約 1,3 mg、同女性で最大 1.1mg、授乳中の女性で最大 1.6mg である。また、リボフラビン欠乏症のための推奨治療量は、成人で1日 ≤ 30 mg である。なお、リボフラビンの安全性は、経口・皮下・腹腔・静脈等の投与経路で実証済みである。

マルチビタミン投与の一環であるリボフラビン補給は、早産児の経静脈栄養摂取法とよく併用される。この患者集団のリボフラビンの投与レベルは次のとおりで、一般的に日常推奨摂取量 (0.15 ~ 0.2 mg/kg) を超過しているが、リボフラビンによる副作用は報告されていない：0.62 mg/kg、0.66 mg/kg、0.43~0.72 mg/kg

(6) Reduction ratio が主で、安全性試験の情報がない。

以下は、下記出版物からの抜粋である：

“Toxicity Testing of a Novel Riboflavin-Based Technology for Pathogen Reduction and White Blood Cell Inactivation; Reddy, H. et al. (2008) *Transfusion Medicine Reviews*, 22(2): 133-153

人体におけるリボフラビンおよびその光分解生成物への可能曝露レベルは0.077 mg/kg (ただし輸液単位) である。臨床条件下において受血者へのリボフラビンおよび光分解生成物への可能曝露値は、平均体重70kg、公称リボフラビン溶液濃度500  $\mu$  mol/L、平均リボフラビン光変換率18%であり、公称リボフラビン溶液量35mLを前提として計算した。この曝露レベルは、生物集団の50%が生存した致死量報告地と比較するに値し、具体的には次のとおりである：マウスにリボフラビン (50-100 mg/kg)<sup>30</sup>を点滴投与、最低安全係数 $50/0.077 = 649$

ただし、この安全係数計算は、人体内でのリボフラビンの中毒量について、臨床資料やしかるべき動物実験の確かなデータが存在しないため、最大無有害性影響量がいまだ不明であり、いくぶん疑似的である。

明らかに高いレベルの曝露が血小板または血漿輸血により起こらない限り、MirasolPRT 処置製剤中のリボフラビン及び光生成物の非経口曝露による人体への有毒性を予見すべき根拠は何もない。

同様の理由により、血小板にMirasol PRT処理を施した後の曝露値とリボフラビンの一日の摂取許容量(ADI)  $0 \sim 0.54 \text{ mg} \times \text{kg}^{-1} \times \text{d}^{-1}$ を比較した場合もまた誤解を招きかねない；ADIは生涯的かつ日常的な食物中物質への曝露値を示すものであり、仮にADI摂取を週に数回、数ヶ月間続けたとしても、短期的経口曝露の適正な比較子にはならない。

生理的必須物質にとっては正常といえない状況下、リボフラビンとその光分解生成物の生体内における毒性試験値は低い、という毒物学者の最適アドバイスがある。

Mirasol PRTシステムは、広範囲に及ぶ臨床前評価プログラムによって評価が行われており、人体における安全プロファイルを取り扱った本評価試験の結果に加え、リボフラビンとその光分解生成物の履歴資料も提供できる状況にある。本評価試験で取得・報告されたデータは、資料中のデータと整合性がとれており、かつ、輸血時の本システムの使用による毒性リスクは低いとされている。

## ○不活化効果について

(7) 不活化効果(log をどの様にして求めたのか:使用したモデルウイルス・培養細胞など)

“MIRASOL Monograph” 第四章を参照のこと。

(8) (3剤)不活化強度の比較。

“MIRASOL Monograph” 第四章を参照のこと。

(9) 不活化効果の評価法の妥当性(モデルウイルスのデータのみでよいか)。

“MIRASOL Monograph” 第四章を参照のこと。

(10) 不活化の対象病原体。ウイルス(HBV、HCV、HIV、その他未知のウイルスも含む?細菌?原虫?)

“MIRASOL Monograph” 第四章および第五章を参照のこと。

(11) 不活化法の導入で、現在の輸血用血液製剤の感染リスクのそれぞれがどれだけ減少できると考えられるか?(それぞれの病原体に対する推定値とその根拠)また、外国の導入例において、どのような輸血後感染リスクがどれだけ減少したかを比較検証(あるいは推測)できるデータがあればその提示もお願いしたい。

本件について、Mirasol 製品関連データはいまだ取得されていない。現時点で取得している限定情報をもとにモデル化を行うことはできない。

### ○不活化剤除去について

(12) (除去後の)不活化剤の製剤中の残存率は、不活化剤を添加した後の回収をどのように計算しているのか。

MIRASOL システムでは、リボフラビンおよびその光分解生成物の残渣を除去する必要はない。本システムで使用する光感作化学物質は、全光分解生成物と共に人血中で認識されており、除去手段を必要としない。実際にリスクを解析した結果、本システムで化合物除去作業を行うと对患者リスク率が増加するであろうということがわかった。(当然のことだが、本除去作業は、未知もしくは被疑毒性プロファイルをもつ合成化合物支援システムにおいては適切なリスクの軽減手段である。)

(13) (除去に伴う)製剤自体の減損率

リボフラビンの吸収半減時間は 1.1 時間で、これは血液から組織またはその他の流体への吸収による半減時間をさす。この他、処置済み濃縮血小板輸血一時間後に採取した患者の血液サンプルを使った HPLC テストでは、血中のリボフラビンレベルは基準値に迅速に戻ることが示された。前述のとおり、リボフラビンの血漿からの除去は主に尿中排泄によって行われるが、これによるリボフラビンの半減時間は 9.9 時間であると実証されている。

血小板の減損率は約 2% (PLT Loss)。

血小板の品質に関する詳細については“MIRASOL Monograph”第六章を参照のこと。

#### (14) (除去に伴う)製剤の生物活性の低下率

Mirasol 処置血小板は、フランスにおける血小板減少疾患患者の臨床試験でその有効性が証明されている。血漿中の血小板の生存期間は5日間、血小板添加溶液中の血小板のそれは7日であると実証された。

詳細については“MIRASOL Monograph”第六章を参照のこと。

### ○その他(日本、海外の状況等)

#### (15) 国内、国外における治験研究の現状は。

Navigant Biotechnologies, LLC では、日本においては臨床試験を実施していないが、フランスでは大規模な治験を最近執り行い、そのデータを解析中である。スペイン、イタリア、リトアニアでは、MIRASOL 処置血小板が輸血用として継続的に使用されている。また FDA からは、MIRASOL 処置済全血について、この全血からの赤血球分離および長期保存処置の実施許可を受領した。

#### (16) 海外で治験(トライアル)ではなく、正式に導入している実績はどれほどか。

血小板向けとして、CE マーキング認識 MIRASOL システムの販売が各国で開始されている。当社では、本システムの販売許可を2007年10月後半に取得した。スペイン、イタリア、リビア、リトアニア各国の多数の血液センターでは、本システムを継続的に使用し始めている。なお、要請があり次第マニュアルを支給する予定である。

#### (17) 危機管理体制確保の一環としての基礎的研究(治験研究)チーム設定の可能性は。

Gambro BCT および Navigant 間では、潜在的装置関連事故に関する情報を受領・調査する制度が確立している。この管理制度には、医師、医療従事者、科学者、技師の専門知識が必要である。Gambro BCT は、将来的に科学調査グループを設立し、PRT を専門とする品質部門を強化する予定であり、日本国内の大学や日本赤十字社と提携し、あらゆる基本臨床研究が可能になるはずである。

#### (18) 不活化技術により現在の感染症検査のうち、何を省略できるのか。できないとしたら現在のわが国のような感染症検査が行われている国では屋上屋を架すこととならないか。また、海外で省略できている項目はあるのか。

当社の目的は、病原体および残余白血球を不活化する手段を提供し、最も安全な血液製剤の供給をサポートすることにある。この最終目的を達成するため、当社は、特異的試験の排除を特定の政府機関や見込み客だけに提言しない方針をとっている。Mirasol システム導入時に排除すべき試験があれば、どれを排除すべきかを決断するための支援データを顧客に提供する。また、地理情報変数（感染率、新興病原体の危険率等）をとり入れることにより、余分な試験を排除するための適正かつ各顧客に即した決定がなされることになる。

- (19) コストベネフィットの問題だけでなく、日本では放射線照射をしているが、不活化との相乗で製剤が使い物にならないのではないか？その治験を行えるのか。HLAの近い日本人で輸血後GVHD予防のために照射をやめられるか。

Navigant は、これまで広範囲に及ぶ生体内実験や動物実験を実施し、白血球細胞を不活化して $\gamma$ 線照射レベルと同程度、もしくはそれ以上にするための技術を実証してきた。フランスでとり行われた臨床試験では、白血球細胞レベルを落とすか、もしくは $\gamma$ 線照射レベルでキープするか否かの決断が治験医師にゆだねられた。一方 90%以上の症例において、Mirasol システム処理製剤の場合 $\gamma$ 線照射を行わないという決断がなされている。ただし、臨床試験で規制対象とされている場合、大多数の患者に $\gamma$ 照射製剤が使用されている。

- (20) 薬物添加以外の方法による不活化法の検討は。 $\gamma$ 線照射による細菌滅菌の現状は。

Navigant で開発中の MIRASOL システムは、現段階では薬剤を必要とせず、光線感作化学物質として自然発生ビタミンであるリボフラビンを使用している。現に、Mirasol 処置でリボフラビンが使用されていることからわかるように、リボフラビンを薬剤とみなす規制制度が存在しないことは周知のとおりである。

リボフラビンを光感作化学物質として使用すると、病原体の核酸に回復不能なダメージが生じる。一方、リボフラビンを使用せず紫外線のみ単独で照射した場合、これらの核酸ダメージが回復可能となる、という問題が生じるため、紫外線のみ依存する前計算放射輝度伝達方法は、その効果が弱いと確信する。

$\gamma$ 線照射により不安定な血液製剤内の細菌を不活化する最近の技術について、弊社は詳細な知識を持ち得ない。

## 2. 質問事項及び議論に必要なデータ等(各技術に対する質問)

### 1. MB

- 1) 処理後 C5a が 3 倍に増加している。これは処理によって補体が活性化した結果であり、血管透過性の亢進などアレルギー反応が増加する可能性がある。また、大量に投与することがあるので、投与可能な血漿量の検討はされているのか？
- 2) MB と結合する血漿タンパクはないのか？もし、血漿タンパクのなかで結合する因子があった場合、体内での沈着部位は確認されているのでしょうか？例えば、皮膚などにMBと結合したタンパクが存在した場合、日光によって再度、1重項酸素が産生され、組織が破壊される可能性はないのか？
- 3) MBと結合した血漿タンパクが処理によって発生する1重項酸素のために構造等が変化してネオアンチゲンとなって、血漿タンパクに対する自己抗体が産生されないのか？特に、自己免疫疾患やアトピーの患者に投与する場合は自己抗体が作られやすくなる可能性はないのか？
- 4) 導入した地域・国で導入後感染症が減少したとのデータがあれば提示していただきたい。また、導入後に感染症が発生した症例があれば、その理由(例えば、処理能力以上にウイルス量が多かった等)も示していただきたい。
- 5) 今までの投与実績と報告された重篤な副作用例があれば示していただきたい。

### 2 アモトサレン

- 6) 各種毒性試験の具体的な記載がなく、例えば、単回投与での毒性なし、といっても何頭使用して、どういう毒性を検討したのか全く不明。他の毒性試験も同様である。具体的な記載と、毒性の専門家の意見を聞きたい。
- 7) 不活化処理後のアモトサレン除去によっても 2mg のアモトサレンが血漿と結合して残存する。血漿タンパクと結合したアモトサレンはどのように代謝されるのか？また、体内に結合したまま沈着する可能性を検討したことがあるか？例えば、皮膚などにMBと結合したタンパクが存在した場合、日光によって組織が破壊される可能性はないのか？
- 8) アモトサレンと血漿タンパクが結合して構造等が変化してネオアンチゲンとならないか？そのため、血漿タンパクに対する自己抗体が産生されないのか？特に、自己免疫疾患やアトピーの患者に投与する場合は自己抗体が作られやすくなる可能性はないのか？反復投与後の副作用として自己抗体産生の症例はないのか？
- 9) 導入した地域・国で導入後感染症が減少したとのデータがあれば提示していただきたい。また、導入後に感染症が発生した症例があれば、その理由(例えば、処理能力以上にウイルス量が多かった等)も示していただきたい。

- 10) 今までの投与実績と報告された重篤な副作用例があれば示していただきたい。
- 11) 血小板において2mgのアモトサレンが血漿と結合して残存するが、新鮮凍結血漿ではさらに多くのアモトサレンが血漿に結合して残存する可能性がある。血漿のデータがないので用意していただきたい。

### 3.リボフラビン

- 12) 結合する血漿タンパクはないのか？もし、血漿タンパクのなかで結合する因子があった場合、体内での沈着部位は確認されているのか。例えば、皮膚・眼球などに結合したタンパクが存在した場合、日光によって再度、活性化され組織が破壊される可能性はないのか？

当社が執り行った調査では、リボフラビンが血漿タンパク質、赤血球表面タンパク質、もしくはその他の表面タンパク質のいずれにも結合しないことが示された。リボフラビンは、電子転送中に電子を取得して作用するが、たとえばソラレンを使用するような競合技術では、実際のところタンパク質の二重結合や核酸に結合する。

リボフラビンは Mirasol 処置後のタンパク質とは共有結合しないため、リボフラビンの高濃度領域もしくは自然タンパク質／細胞との結合が患者への安全性に悪影響を及ぼすものとは考えられない。前述のとおり、リボフラビンには水溶性があり、人体から迅速に排出される。

赤血球は、当然ある種のタンパク質と結合しているが、皮膚や眼球への局部集中はありえない。次の出版物を参照されたい： Rao P, et al. Elevation of serum riboflavin carrier protein in breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999 Nov;8(11):985-90, Watson CD, Ford HC) . High-affinity binding of riboflavin and FAD by immunoglobulins from normal human serum. *Biochem Int.* 1988 Jun;16(6):1067-74. High-affinity binding of riboflavin and FAD by immunoglobulins from normal human serum.

- 13) 導入した地域・国で導入後感染症が減少したとのデータがあれば提示していただきたい。また、導入後に感染症が発生した症例があれば、その理由（例えば、処理能力以上にウイルス量が多かった等）も示していただきたい。

本件についてはデータはない。

- 14) 今までの投与実績と報告された重篤な副作用例があれば示していただきたい。

現時点までの臨床データには、装置関連の有害事象は一切含まれていない。とりわけ、血小板の不応性や赤血球の同種免疫性を著しく高めるような事象は確認されていない。

### 3. 主な意見

- (1) 議論の時間が『時間切れ』になることは好ましくなく、時間を十分確保して行うべき。
- (2) 毒性学の専門家の意見を聞きたい。テルモ等、機器の滅菌を行っている人達は、病原性因子の不活化について(γ線照射など)むしろ医学関係者よりも詳しい。いずれ不活化の毒性の検討が必要。
- (3) 導入にあたっては、日赤などで不活化をきちんと評価する体制が必要。
- (4) 危機管理体制として不活化技術を利用するというのが現在の最も有効な利用対象ではないか。



# バイオワン株式会社回答

平成20年4月8日開催 血液事業部会運営委員会・安全技術調査会合同委員会  
不活化技術を有する事業者に対する質問事項等まとめ(配布用)

## 1. 質問事項及び議論に必要なデータ等(全ての技術に対する質問)

IBS : InterCept Blood System の略。S-59 による不活化技術をさす。

IBS 処理 : S-59 による不活化処理をさす。

### ○不活化剤の体内動態、安全性について

(1) 不活化剤の代謝(薬剤の排泄経路)。反復投与した場合の排泄、分解、蓄積の詳細。腎臓あるいは肝障害患者の場合の配慮。代謝(排泄完了)に要する時間。

#### \*S-59 の体内動態・代謝・蓄積性。

S-59 のヒトにおける体内動態は Phase IB において、自己血小板濃厚液を IBS 処理し被験者に戻す検討が行なわれた。残留 S-59 の平均濃度は  $0.31 \mu\text{M}$  ( $25.1 \mu\text{g/body}$ )、最高血中濃度の平均値は  $1113\text{pg/mL}$ 、半減期の平均値は  $428.1\text{min}$ 、AUC の平均値は  $15.1\text{ng/L}\cdot\text{min}$  であった。

非臨床試験において尿中および糞中排泄物を HPLC で検討した結果、糞中では多くのマイナーピークが検出され非常に高度代謝されていることがうかがえた。また尿サンプルにおいて S-59 の代謝を検討しているが、グルクロン酸抱合および硫酸抱合は関与していない。(8-MOP はグルクロン酸抱合および硫酸抱合の関連あり)。非臨床試験(ラット及びイヌ)における検討では、投与後 28 日目までに約 65% が糞中、約 10% が尿中に排泄された。

非臨床試験における検討ではラット及びイヌにおいて、投与後 48 時間目までに投与された残留 S-59 (CAD 処理済)の 57%、35% が排泄された。また、投与後 28 日目までに、それぞれ 86-87%、70-84% が排出された。一方、ラットにおいて、体内に残留した S-59 は投与後 28 日目で 6% であった。

#### \*肝機能障害又は腎機能障害に対する場合の代謝。

血漿用 IBS の臨床試験において、肝障害患者を対象にしたランダム化比較試験が実施されているが、有害事象の発現に有意差は認められなかった。血漿用 IBS の臨床試験において、肝障害患者を対象にしたランダム化比較試験が実施されているが、有害事象の発現に有意差は認められなかった。

腎不全の患者では血小板と血漿で臨床試験をしたが蓄積性など問題はなかった。血小板の1ユニットの輸血では血中のピークレベルは  $1\text{ng/ml}$  程度ですぐに消失した。血漿1Litter 輸血後でもピークレベルは  $10\text{ng/ml}$  ですぐに消失した。

(2) 不活化剤の体内分布、特にレンズ等への蓄積など。不活化処理血液製剤を大